

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. April 2002 (25.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/32420 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/35,
C07D 311/80

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER, Adam
[DE/DE]; Rodacher Str. 114, 96414 Coburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11967

(74) Anwälte: KAISER, Jürgen usw.; Winter Brandl Fürniss
Hübner Röss Kaiser Polte Partnerschaft, Alois-Steinecker-
Str. 22, 85354 Freising (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. Oktober 2001 (16.10.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 51 427.8 17. Oktober 2000 (17.10.2000) DE

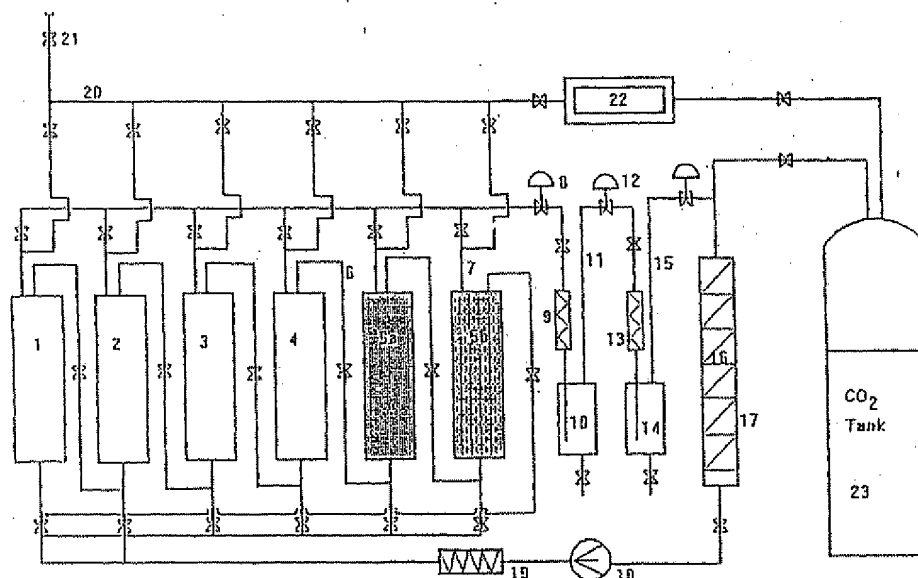
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): DELTA-9-PHARMA GMBH [DE/DE]; Kerschen-
steinerstr. 11-15, 92318 Neumarkt (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING AN EXTRACT FROM CANNABIS PLANT MATTER, CONTAINING A TETRAHY-
DROCANNABINOL AND A CANNABIDIOL AND CANNABIS EXTRACTS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES TETRAHYDROCANNABINOL- UND CANNABIDIOL-HAL-
TIGEN EXTRAKTES AUS CANNABIS-PFLANZENMATERIAL SOWIE CANNABIS-EXTRAKTE



(57) Abstract: The invention relates to a method for producing an extract from cannabis plant matter, containing tetrahydrocannabinol, cannabidiol and optionally the carboxylic acids thereof. According to said method, the dried plant matter is ground and subjected to a CO₂ extraction and the primary extract obtained is separated. The inventive method permits Δ^8 or Δ^9 tetrahydrocannabinol to be selectively obtained both from industrial hemp and from drug-producing hemp, optionally after dissolving the primary extract in ethanol, separating undesirable waxes and removing the solvent under reduced pressure.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 02/32420 A1



eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii) für alle Bestimmungsstaaten

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol und gegebenenfalls deren Carbonsäuren enthaltenen Extraktes aus Cannabis-Pflanzenmaterial, wobei man das getrocknete Pflanzenmaterial zerkleinert, und dieses einer CO₂-Extraktion unterzieht und den erhaltenen Primärextrakt abscheidet. Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es möglich, gegebenenfalls nach Lösen des Primärextraktes in Ethanol und Abtrennen von unerwünschten Wachsen und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wahlweise Δ^6 - oder Δ^9 -Tetrahydrocannabinol sowohl aus Industriehanf als auch aus Hanf vom Drogentyp zu gewinnen.

Beschreibung

Verfahren zur Herstellung eines Tetrahydrocannabinol- und Cannabidiol-haltigen Extraktes aus Cannabis-Pflanzenmaterial sowie Cannabis-Extrakte

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Tetra- hydrocannabinol, Cannabidiol und gegebenenfalls deren Carbonsäuren enthaltenden Extraktes aus Cannabis Pflanzenmaterial gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1, einen Primärextrakt aus Cannabis-Pflanzenmaterial gemäß Anspruch 8 sowie ein Verfahren zur Herstellung von Tetrahydrocannabinol gemäß Anspruch 13 und ein Verfahren zur Herstellung von Cannabidiol gemäß Anspruch 14.

Cannabis (Hanf) gehört zusammen mit der Gattung Humulus (Hopfen) der Familie der Cannabinaceae an, wobei z. B. Hopfen keine Cannabinoide enthält. Für die botanische und chemotaxonomische Differenzierung der Gattung Cannabis existieren zwei unterschiedliche Konzepte. Man unterscheidet drei Arten Cannabis sativa Linnaeus, Cannabis indica LAM. und Cannabis ruderalis, während eine andere Lehrmeinung nur die eine Sammelart Cannabis sativa L. aus den Unterarten Cannabis sativa ssp. sativa und ssp. indica bestehend sieht. Ferner wird die Cannabispflanze in einen Drogen- und einen Fasertyp differenziert, wobei die Differenzierung aufgrund des mengenmäßigen Verhältnisses der Hauptcannabinoide Cannabidiol (CBD) und Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) geschieht. Faserhanf, dessen Anbau zur Fasergewinnung zugelassen ist, darf einen Δ^9 -THC-Gehalt von 0,3%, bezogen auf die Pflanzentrockenmasse, nicht überschreiten,

während der Drogentyp einen Δ^9 -THC-Gehalt von ca. 5% - 15%, bezogen auf die Pflanzentrockenmasse, aufweisen kann.

Das Verhältnis von Δ^9 -THC zu CBD ist beim Faserhanf meistens kleiner als 1,5. Die Δ^9 -THC-reichen Sorten können ein Verhältnis von 2:1 bis 7:1 erreichen. *Cannabis sativa* L. kommt mit Ausnahme der feuchten tropischen Regenwälder weltweit in allen warmen und gemäßigten Zonen vor. Es ist ein ein- bis zweijähriges, windbestäubtes Kraut, das eine Höhe von bis zu 8 m erreichen kann. Die zweihäusigen, selten einhäusigen Blütenstände enthalten im Harz, das vor allem von den zahlreichen Drüenschuppen in den Blattachsen abgesondert wird, die wirksamen Cannabinoide. Generell können bis auf die Samen alle Pflanzenteile von *Cannabis sativa* L. Cannabinoide enthalten. Die höchsten Cannabinoidkonzentrationen werden in den Deckblättern der Blüten und Fruchtstände angetroffen. Die Laubblätter weisen in Abhängigkeit vom Blattalter einen geringen Cannabinoidgehalt auf, während der Stengel und vor allem die Wurzel deutlich geringere Cannabinoidgehalte zeigen.

Die bekannten, halluzinogen wirkenden Cannabispräparate Marihuana und Haschisch unterliegen in Deutschland wie Opium, Morphin, Heroin, Kokain und LSD als nicht verkehrsfähige Betäubungsmittel den Bestimmungen des Betäubungsmittelgesetzes.

Cannabis sativa L. enthält über 420 verschiedene Inhaltsstoffe, davon gehören 61 Verbindungen der Klasse der Cannabinoide an. Es handelt sich hierbei um lipophile, stickstofffreie, meist phenolische Verbindungen. Die neutralen Cannabinoide sind biogenetisch aus einem Monoterpen und einem Phenol, die sauren Cannabinoide aus einem

Monoterpen und einer Phenolcarbonsäure abgeleitet und weisen einen C_{21} -Grundkörper auf. In der Literatur sind zwei unterschiedliche Numerierungssysteme für Cannabinoide zu finden. Das ältere Numerierungssystem basiert auf dem Monoterpen-Grundgerüst, während die neuere IUPAC-Bezeichnung, die ausschließlich in der vorliegenden Anmeldung verwendet wird, sich auf das Dibenzopyran-Grundgerüst bezieht.

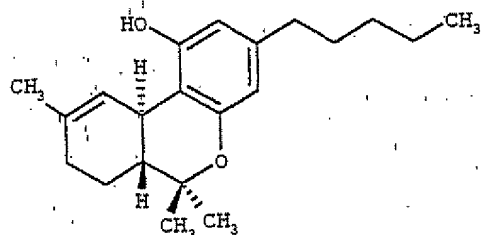
Zu den wichtigsten Cannabinoiden gehören:

Δ^9 -Tetrahydrocannabinol	Δ^9 -THC
Δ^8 -Tetrahydrocannabinol	Δ^8 -THC
Cannabichromene	CBC
Cannabidiol	CBD
Cannabigerol	CBG
Cannabinidiol	CBND
Cannabinol	CBN

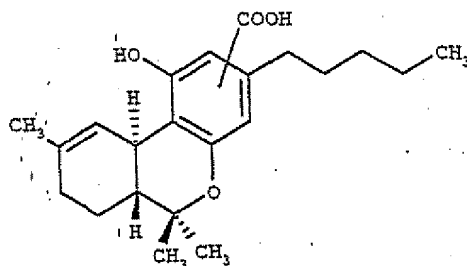
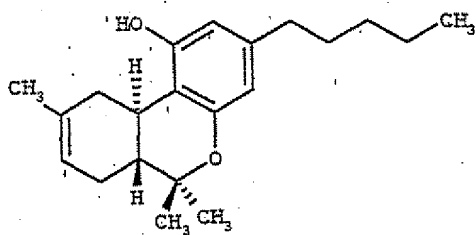
Neben den oben erwähnten Cannabinoiden finden sich noch deren zugehörige Carbonsäuren in der Rohdroge sowie in den Pflanzenprodukten. In der Regel haben die Carbonsäuren die Funktion eines biosynthetischen Precursors. So entstehen beispielsweise in vivo aus den THC-Carbonsäuren durch Decarboxylation die Tetrahydrocannabinole Δ^9 - und Δ^8 -THC und CBD aus den zugehörigen Cannabidiolcarbonsäuren.

Δ^8 -THC kann beispielsweise auch beim Ringschluß von CBD entstehen. Eine andere Möglichkeit liegt darin, daß unter bestimmten Bedingungen beispielsweise durch Säure, Δ^8 -THC durch Doppelbindungsisomerie aus Δ^9 -THC beziehungsweise dessen Carbonsäure entstehen kann.

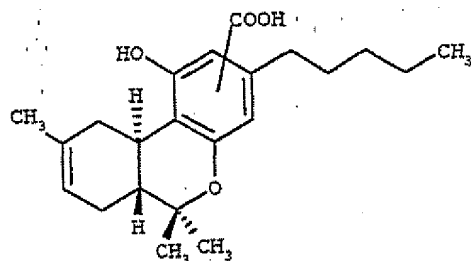
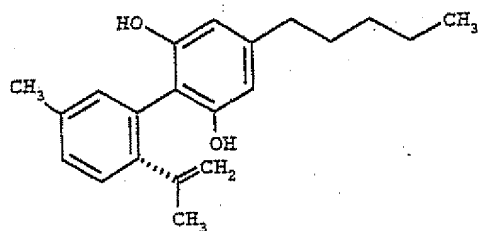
Im folgenden sind die chemischen Strukturen einiger Cannabinoid-Wirkstoffe und die Nomenklatur der beiden Wirkstoffe des Tetrahydrocannabinols, deren IUPAC Namen (6aR-trans)-6a,7,8,10a-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol oder Δ^9 -THC und (6aR-trans)-6a,7,10,10a-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol oder Δ^8 -THC sind, angegeben. Δ^9 -THC ist auch unter dem Namen Dronabinol bekannt.

 Δ^9 -Tetrahydrocannabinol

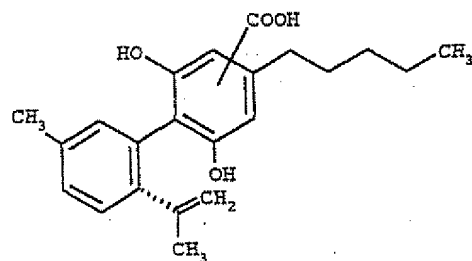
Tetrahydrocannabinolcarbonsäure

 Δ^9 - Δ^8 -Tetrahydrocannabinol

Tetrahydrocannabinolcarbonsäure

 Δ^8 -

Cannabidiol



Cannabidiolcarbonsäure

Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung soll der Begriff „Tetrahydrocannabinol,“ oder „THC,“ - sofern nichts anderes bezeichnet ist - sämtliche Isomere, insbesondere Doppelbindungsisomere, umfassen.

In vielen Kulturkreisen und seit langer Zeit ist Cannabis eine traditionelle Droge sowie ein Heilmittel. Bis in das 20. Jahrhundert hinein wurde Cannabis bei den verschiedensten Beschwerden - vom Asthma bis zur Migräne - eingesetzt. Eine restriktive Gesetzgebung gegen Cannabis seitens der USA führte jedoch schließlich zu einem völligen Verschwinden aus den Arzneibüchern und aus dem Behandlungsrepertoire der Ärzte.

Mittlerweile finden in der klinischen Forschung viele der überlieferten therapeutischen Effekte Bestätigung. Heute ist der pharmakologische Einsatz von Cannabiswirkstoffen im wesentlichen von Bedeutung bei folgenden Indikationen:

- die appetitanregende Wirkung insbesondere bei Aids-Erkrankungen, die mit Kachexie und Wasting-Syndrom einhergehen,
- die antiemetische Wirkung zur Hemmung von Übelkeit und Erbrechen,
vor allem im Zusammenhang mit einer Chemotherapie unter Zytostatikagabe,
- die Reduzierung muskulärer Krämpfe und Spastiken bei Multipler Sklerose und Querschnittlähmungen,

- die Schmerz- und Migränebehandlung - bei chronischer Schmerztherapie auch ergänzend zur Opioidbehandlung,
- die Senkung des Augeninnendrucks beim Glaukom,
- die Stimmungsaufhellung,

sowie insbesondere Cannabidiol als Antiepileptikum

Aufgrund des interessanten therapeutischen Spektrums der Cannabinoide wurde eine Reihe von Versuchen unternommen, die Cannabinoide ausschließlich aus Drogenhanf anzureichern, zu isolieren und/oder zu synthetisieren.

So offenbart beispielsweise die DE 41 00 441 A1 ein Verfahren zur Herstellung von 6,12-Dihydro-6-hydroxy-Cannabidiol und dessen Verwendung zur Herstellung von trans- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. Insbesondere beschreibt die DE 41 00 441 A1 die Herstellung von 6,12-Dihydro-6-hydroxy-Cannabidiol, das durch Umsetzen von Olivetol und cis-p-Menth-2-en-1,8-diol erhalten wird und dessen weitere Umsetzung zu trans- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol unter dem Einsatz geeigneter Katalysatoren.

Nachteilig an diesem Verfahren des Standes der Technik ist jedoch der relativ große Aufwand und das letztendlich teure erhaltene Produkt.

Darüber hinaus ist die Lösungsmittlextraktion, z. B. mittels Ethanol, und die Wasserdampfdestillation von Cannabisbestandteilen bekannt, insbesondere ist ein Haschischöl (Cannabisharzextrakt) bekannt, das

auch als Oil, Red Oil oder Indian Oil bezeichnet wird, welches mittels Lösungsmittlextraktion oder Destillation aus Cannabiskraut oder Cannabisharz hergestellt wird und ein dunkelbraunes, zähflüssiges und klebriges Öl ist. Dieses so gewonnene Öl wird im Anschluß zur besseren Handhabbarkeit meist mit Speiseöl verdünnt und enthält bis zu 65% des halluzinogenen Wirkstoffes Δ^9 -THC (Kleiber/Kovar: Auswirkungen des Cannabiskonsums: Eine Expertise zu pharmakologischen und psychosozialen Konsequenzen, Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges. 1998).

Mittlerweile ist Dronabinol, Δ^9 -THC in USA gemäß USP [United States Pharmacopeia (Amerikanisches Arzneimittelbuch)] 24, S. 613 und 614 als Medikament - auch in Kapselform - zugelassen. Gemäß dieser Monographie enthält Dronabinol nicht weniger als 95% Δ^9 -THC und nicht mehr als 2% Δ^8 -THC.

Seit dem 1. Februar 1998 ist Dronabinol in Deutschland als Betäubungsmittel verschreibungsfähig.

Darüber hinaus betrifft die WO 00/25127 A1 die Extraktion von Hanf zur Isolierung von Tetrahydrocannabinol aus der natürlichen Cannabispflanze. Insbesondere wird ein Extraktionsverfahren mit einem apolaren organischen Lösungsmittel gefolgt von fraktionierter Destillation unter vermindertem Druck um Destillate mit hohem Tetrahydrocannabinolgehalt herzustellen, beschrieben. Als geeignete apolare Lösungsmittel werden in der WO 00/25127 A1 niedere Alkane, wie beispielsweise Hexan, Heptan oder Isooktan genannt.

Gemäß den Beispielen 1, 2, 3, 4 und 7 der Druckschrift WO 00/25127 A1 wird ausschließlich Drogenhanf mit

Tetrahydrocannabinol - Trockenkonzentrationen von 2,20 %-7,82 % mit Hexan extrahiert.

Derartige, primäre Hexanextrakte gemäß WO 00/25127 A1 enthalten 28,76 % (Beispiel 2) bis maximal 41,2 % (Beispiel 3) Tetrahydrocannabinol.

Außer Tetrahydrocannabinol offenbart die WO 00/25127 A1 keine weiteren Bestandteile des Hexanprimärextraktes.

Ausgehend von dem oben erläuterten Stand der Technik sowie der neuen rechtlichen Situation in der Bundesrepublik Deutschland war es daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, Δ^8 -Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol in Reinform und als Extrakt in Form von Zubereitungen für medizinische Anwendungen zur Verfügung zu stellen, wobei wegen der besseren Verfügbarkeit die Gewinnung der Wirkstoffe vorzugsweise aus Hanfsorten mit niedrigem Cannabinoidgehalt erfolgen sollte.

Verfahrenstechnisch erfolgt die Lösung dieser Aufgabe durch die kennzeichnenden Merkmale der Patentansprüche 1, 13 und 14. Bezüglich eines Extraktes mit den Hauptbestandteilen Δ^9 -THC, Δ^8 -THC und CBD wird die obige Aufgabe durch die kennzeichnenden Merkmale des Anspruchs 8 gelöst.

Erfindungsgemäß wird ein Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol und gegebenenfalls deren Carbonsäuren enthaltender Primärextrakt aus Cannabis-Pflanzenmaterial dadurch hergestellt, daß man das getrocknete Pflanzenmaterial zerkleinert, man das Pflanzenmaterial mittels CO₂ unter überkritischen Druck- und Temperaturbedingungen bei

einer Temperatur im Bereich von ca. 31°C bis 80°C und bei einem Druck im Bereich von ca. 75 bar bis 500 bar extrahiert oder im unterkritischen Bereich bei einer Temperatur von ca. 20°C bis 30°C und einem überkritischen Druck von ca. 100 bar bis 350 bar extrahiert; oder unter unterkritischen Druck- und Temperaturbedingungen extrahiert; und den erhaltenen Primärextrakt unter unterkritischen Bedingungen oder unter bezüglich Druck unterkritischen und bezüglich Temperatur überkritischen Bedingungen abscheidet.

Der erfindungsgemäße Primärextrakt enthält an Cannabinoiden hohe Anteile von Cannabidiolcarbonsäure (CBDS), Cannabidiol (CBD), und Δ^9 -Tetra-hydrocannabinolcarbonsäure (Δ^9 -THCS), und Δ^9 -THC (wenn Drogenhanf verwendet wird).

Die Herstellung von CO₂-Extrakten ist prinzipiell bekannt. So offenbart beispielsweise die DE 198 00 330 A1 die Herstellung eines pharmazeutisch wirksamen Extraktes aus Tanacetum parthenium durch CO₂-Extraktion mittels einer Extraktionsanlage wie sie in der vorliegenden Erfindung verwendet wird.

Als besonders bevorzugtes Cannabis-Pflanzenmaterial wird aus Gründen der Beschaffung im industriellen Maßstab ein solches aus Cannabis sativa L., insbesondere Hanf vom Fasertyp, also ein sogenannter Industriehanf, eingesetzt.

Aufgrund der derzeit geltenden Gesetze dürfen Industriehanfarten vom Fasertyp in der Bundesrepublik Deutschland maximal 0,3% Δ^9 -THC enthalten. Für die Schweiz gilt eine Obergrenze von 0,5% Δ^9 -THC, jeweils bezogen auf die Pflanzentrockenmasse.

Derartige Industriehanfsorten dürfen sowohl in der Bundesrepublik als auch, beispielsweise in der Schweiz angebaut werden und bedürfen keiner aufwendigen Anbaugenehmigung und auch keiner aufwendigen Sicherheitseinrichtungen während der Lagerung.

Somit ist es vorteilhaft, wenn Cannabis-Pflanzenmaterial vom Fasertyp zur Herstellung von Δ^9 -THC- und CBD-haltigen Primärextrakten verwendet werden können, weil es möglich ist, ohne weitere Betriebsgenehmigung und Handhabungsgenehmigung - wie bei Drogenhanfarten erforderlich - derartiges Startmaterial mit niedrigem Δ^9 -THC-Gehalt für das erfindungsgemäße Verfahren einzusetzen.

Als Sorten kommen hier insbesondere die französischen Sorten Fedora 19, Felina 45 und Futura 77, die ungarischen Sorten Kompolti und Uniko-B sowie die finnische Sorte Finola 314 in Betracht, weil sämtliche Sorten im Durchschnitt deutlich unter den angegebenen Grenzwerten liegen (Mediavilla, V. und Brenneisen, R. 1996: Mitt. Ges. Pflanzenbauwiss. 9: 243-244).

Wenn jedoch Drogenhanftypen eingesetzt werden können, so ist der Gehalt an Δ^9 -THC im Primärextrakt höher als in einem solchen der aus Faserhanf hergestellt wurde.

Dem CO_2 ein Schleppmittel zuzusetzen, welches ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus: Propan, Butan, Ethanol und Wasser, hat den Vorteil, daß hierdurch die Ausbeuten für Δ^9 -THC und CBD erhöht werden können, ohne die Nachteile wie z.B. bei einem mit Ethanol oder Ethanol/Wasser bzw. Methanol/Chloroform oder mit anderen chlorierten Kohlenwasserstoffen hergestellten Extrakt in Kauf zu nehmen.

Typischerweise liegen die Schleppmittelkonzentrationen im Bereich von ca. 1 -10% bezogen auf die eingesetzte CO₂ Menge.

Das erfindungsgemäße Extraktionsverfahren arbeitet vorzugsweise im überkritischen Bereich bei einer Temperatur von ca. 31°C bis 80°C und einem Druck von ca. 75 bar bis 500 bar, insbesondere bei einer Temperatur von ca. 45°C bis 65°C und einem Druck von ca. 100 bar bis 350 bar, vorzugsweise bei einer Temperatur von ca. 60°C und einem Druck von ca. 250 bar.

im unterkritischen Bereich dagegen wird eine Temperatur von ca. 20°C bis 30°C und ein überkritischer Druck von ca. 100 bar bis 350 bar verwendet.

Die Maßnahme, daß man auf dem zu extrahierenden Material stromabwärts in Bezug auf den CO₂-Fluß eine Adsorptionsmittelschicht anordnet, hat den Vorteil, daß Monoterpene und Sesquiterpene sowie Alkaloide, Flavonoide und Chlorophylle abgetrennt werden können, so daß die erfindungsgemäßen Primärextrakte den im Stand der Technik bekannten ethanolischen sowie den mit Hilfe von chlorierten Kohlenwasserstoffen hergestellten Extrakten noch weiter überlegen sind, weil letztgenannte auf jeden Fall reichlich Mono- und Sesquiterpene sowie Chlorophylle, Flavonoide und Alkaloide enthalten.

Als Alternative kann das mit THC und CBD sowie mit Anteilen von reduzierten Mono- und Sesquiterpenen, Flavonoiden, Chlorophyllen und Alkaloiden beladene CO₂ auch über mit Adsorptionsmitteln beschickte Adsorber oder Abscheider geleitet werden (Figur 1).

Als Adsorptionsmittel bevorzugt sind solche, welche ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus: Kieselgel, Kieselgur, Bentoniten,

Bleicherde, Aktivkohle, insbesondere Magnesiumoxid und Aluminiumoxid, sowie deren Mischungen.

Zur Steigerung der Extraktionsausbeute ist es bevorzugt, daß die Extraktion wenigstens einmal wiederholt wird, wobei die Extraktion vorzugsweise mit Kieselgur und/oder einem anderen Adsorptionsmittel wiederholt wird.

Die erfindungsgemäßen Δ^9 -THC- und Cannabidiol-haltigen Primärextrakte aus Cannabis-Pflanzenmaterial sind im wesentlichen frei von Monoterpenen und Sesquiterpenen und darüber hinaus Alkaloid- und Flavonoid-frei und enthalten praktisch keine Chlorophylle.

Sofern ein Hanf vom Drogentyp als Startmaterial verwendet wird, ist Δ^9 -THC der Hauptbestandteil des Primärextraktes und CBD der nächst größere Anteil.

Sofern jedoch ein Hanf vom Fasertyp, was bevorzugt ist, als Startmaterial verwendet wird, findet man CBD und gegebenenfalls deren Carbonsäuren als Hauptbestandteil des Primärextraktes.

Der erfindungsgemäße Primärextrakt enthält wenigstens verminderte Anteile an Monoterpen- und Sesquiterpenkohlenwasserstoffen, Alkaloiden, Flavonoiden und Chlorophyllen und ist vorzugsweise bereits frei von diesen Bestandteilen, insbesondere von Alkaloiden, Flavonoiden und Chlorophyllen.

Sofern unerwünschte Wachse in gewissen Industrie- und Drogenhanfsorten vorhanden sind, werden diese nach erfolgter Primärextraktion und Decarboxylierung durch nachfolgendes Lösen des

Primärextraktes in z.B. kaltem (20°C) Ethanol bzw. Ethanolischer Lösung gereinigt und vom nicht aufgelösten Wachs durch Filtrieren abgetrennt. Der Filtrerrückstand beträgt ca. 3-5%. Zur Gewinnung des gereinigten Extraktes wird das Lösungsmittel, z.B. Ethanol, unter vermindertem Druck wieder entfernt.

Zur Gewinnung von Δ^9 -THC und CBD aus dem so gereinigten Primärextrakt werden die in dem Primärextrakt enthaltenen Cannabidiolcarbonsäuren und Δ^9 -Tetrahydrocannabinolcarbonsäuren zu Cannabidiol und Δ^9 -Tetrahydrocannabinol durch Temperaturerhöhung decarboxyliert.

Sofern Δ^9 -THC als Hauptbestandteil oder in Reinform erhalten werden soll, kann das CBD durch katalysierten Ringschluß zu Δ^9 -THC umgesetzt werden.

Hierbei kann je nach Verfahrensbedingungen ein Δ^8 -THC entstehen, welches für sich genommen ebenfalls interessante pharmakologische Eigenschaften besitzt. So kann Δ^8 -THC beispielsweise in der pädiatrischen Onkologie als Antiemetikum eingesetzt werden.

Soweit der Primärextrakt aus Faserhanf gewonnen wurde und das gesamte CBD in Δ^8 -THC und Δ^9 -THC umgewandelt werden soll, erfolgt während der Herstellung des Sekundärextraktes der Ringschluss zu Δ^8 -THC und Δ^9 -THC. Der Ringschluss erfolgt unter folgenden Bedingungen:

Der decarboxylierte Primärextrakt wird mit einem wasserbindenden Mittel und einem unten näher definierten Katalysator vermischt. Das Gemisch wird in einer Hochdruck-Extraktionsanlage (Figur 2) mit überkritischem CO₂ behandelt, vorzugsweise bei 300 bar und 70°C.

Durch diese Behandlung wird das im Primärextrakt vorhandene CBD im wesentlichen zu Δ^8 -THC und Δ^9 -THC umgesetzt.

Der gewonnene Extrakt wird unter für CO_2 unterkritischen Druck- und Temperaturbedingungen abgeschieden, vorzugsweise bei ca. 55 bar und ca. 25°C.

Als wasserbindende Mittel können zeolithische Molekularsiebe mit einer Porengröße von 3 - 10 Å, vorzugsweise 5 Å, als Katalysator metallhaltige Halogensalze enthaltend die Metalle Zinn, Zink, Eisen oder Titan, vorzugsweise Zinkchlorid verwendet werden.

Der so gewonnene Sekundärextrakt enthält nur noch wenig CBD und ist stark angereichert an Δ^8 -THC und Δ^9 -THC.

Zweckmäßigerweise erfolgt zur Gewinnung von reinem oder nahezu reinem Δ^9 -THC bzw. Δ^8 -THC eine Behandlung in einer Hochdruckvorrichtung mit überkritischem CO_2 wie nachstehend beschrieben (Figur 3).

Bevorzugt wird hierzu eine in Segmente unterteilte Hochdruck-Kolonne (Figur 3), umfassend ein Bodensegment zur Auflösung des Primärextraktes in überkritischem CO_2 , einem Reinigungssegment, beispielsweise gefüllt mit Kieselgel (mittlere Korngröße von 0,02 mm bis 0,2 mm, vorzugsweise 0,1 mm), einem Kopfsegment zum Abführen des in überkritischem CO_2 gelösten Gemisches aus CBD, Δ^8 -THC und Δ^9 -THC in drei Abscheidebehältern zur getrennten Abscheidung des gereinigten CBD und dem gereinigten Δ^8 -THC und Δ^9 -THC.

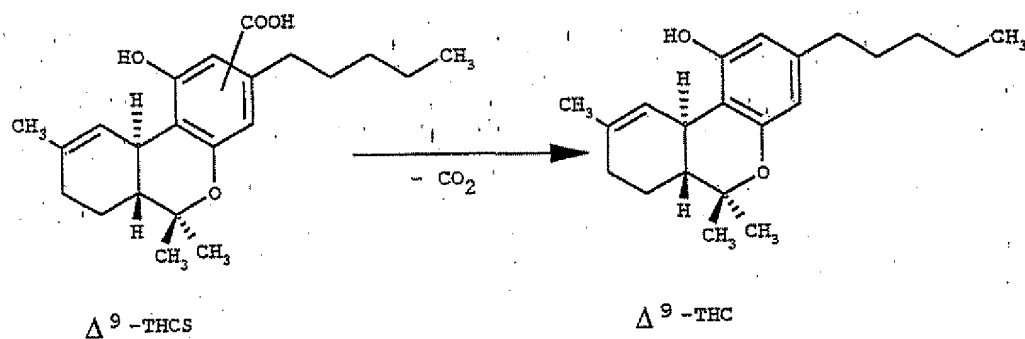
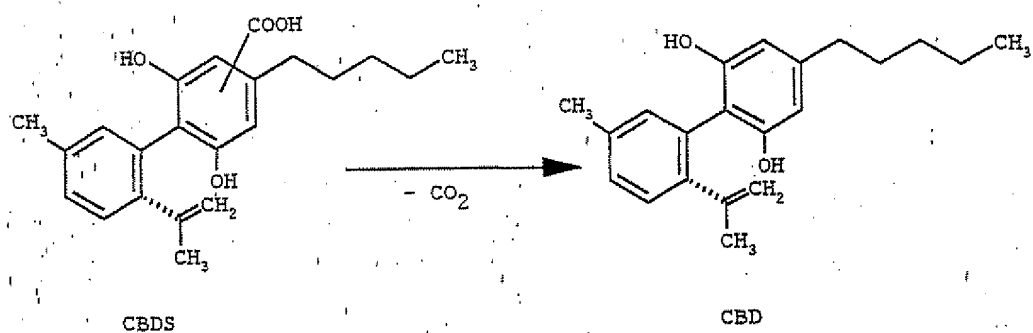
Die zur Reinigung in der Kolonne herrschenden Extraktionsbedingungen sind für CO_2 überkritisch, vorzugsweise 180 bar und 55°C, im ersten Abscheidebehälter wo CBD abgeschieden wird für CO_2 unterkritische Bedingungen in Bezug auf Druck und überkritische Bedingungen in

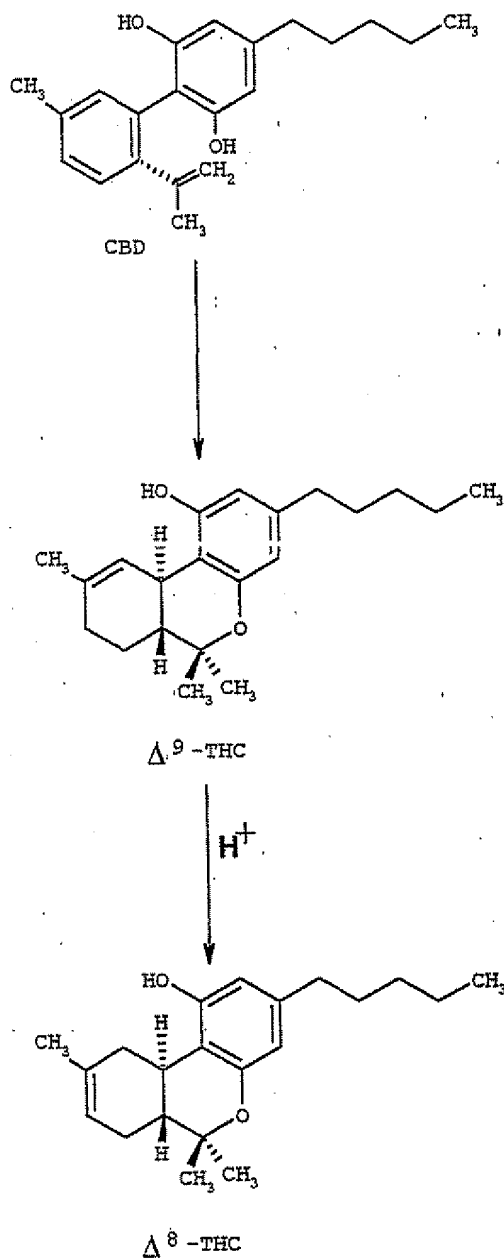
Bezug auf Temperatur, vorzugsweise 70 bar und 50°C. Im zweiten und dritten Abscheidebehälter wo Δ^8 -THC und Δ^9 -THC abgeschieden werden, sollen für CO₂ unterkritische Bedingungen in Bezug auf Druck und Temperatur herrschen, im zweiten Abscheidebehälter vorzugsweise 60 bar und 30°C, im dritten Abscheidebehälter vorzugsweise 55 bar und 25°C.

Bei der Verwendung von Faserhanf ist es unter Umständen erforderlich, daß die so erhaltenen Tetrahydrocannabinolprodukte Δ^8 -THC und Δ^9 -THC noch durch weitere Verfahren wie präparative Chromatographie oder HPLC aufgereinigt werden.

Soweit der Primärextrakt aus Drogenhanf gewonnen wurde und als Endprodukt neben gereinigtem Δ^9 -THC auch gereinigtes CBD erwünscht wird, entfällt der Ringschluss des CBD zu Δ^8 -THC und Δ^9 -THC bzw. Herstellung eines Sekundärextraktes. Δ^8 -THC ist ein Isomer von Δ^9 -THC und entsteht im wesentlichen während des Ringschlusses des CBD zu Δ^9 -THC sowie in Anwesenheit von Säuren. Unter Umständen ist es erforderlich, daß die so erhaltenen Δ^8 -THC, Δ^9 -THC und CBD durch weitere Verfahren, wie präparative Chromatographie oder HPLC aufgereinigt werden.

Im folgenden ist das Reaktionsschema dieser Umsetzungen angegeben:





Wie aus dem Formelschema ersichtlich, kann Δ^9 -THC unter Einwirkung von Säuren zum Δ^8 -THC isomerisieren.

Da Cannabidiol für sich selbst genommen interessante pharmakologische Eigenschaften hat und ihm außerdem die psychotrope halluzinogene Wirkung des Δ^9 -THC fehlt, ist Cannabidiol selbst ebenfalls für die Praxis interessant, weil es beispielsweise als Antiepileptikum verwendet werden kann.

Cannabidiol kann gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren des Patentanspruchs 15 gewonnen werden.

Auch Δ^8 -THC allein hat wesentlich geringere psychotrope halluzinogene Wirkungen als Δ^9 -THC und kann gemäß Anspruch 14 gewonnen werden.

Weitere Vorteile und Merkmale der vorliegenden Erfindung ergeben sich aufgrund der Beschreibung von Ausführungsbeispielen sowie anhand der Zeichnung.

Es zeigt:

Fig. 1 eine schematische Darstellung einer CO₂-Extraktionsanlage zur Herstellung des erfindungsgemäßen Primärextraktes;

Fig. 2 eine schematische Darstellung einer CO₂ Extraktionsanlage zur Herstellung eines Sekundärextraktes, stark angereichert an Δ^8 -THC und Δ^9 -THC; und

Fig. 3 eine schematische Darstellung einer CO₂ Extraktionsanlage zur Trennung eines Primär- und/oder Sekundärextraktes in CBD, gegebenenfalls Δ^8 -THC und Δ^9 -THC in einer Hochdruck-Kolonne.

Gemahlenes Cannabis-Pflanzenmaterial, welches im wesentlichen aus Blüten und Blättern besteht, wird in die Extraktionsbehälter 1-4 eingefüllt. CO₂, welches auf eine Temperatur von ca. 60°C und einen Druck von ca. 250 bar gebracht wurde, kommt in den Extraktionsbehältern 1-4 mit dem zu extrahierenden Material in Kontakt und extrahiert die erwünschten Cannabinoid-Inhaltsstoffe, insbesondere umfassend Δ^9 -Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol sowie deren Carbonsäuren. Zweckmäßigerweise wird zur Extraktion eine Flow-Rate von 50-150 kg CO₂/kg Startmaterial verwendet.

Am oberen Ende des Extraktionsbehälters 4 verläßt über die Leitung 6 ein mit dem Cannabinoiden angereicherter Extrakt den Behälter und gelangt zum Boden des Abscheidebehälters 5a. Die Abscheidebehälter 5a und 5b sind im Beispielsfalle mit unterschiedlichen zeolithischen Molekularsieben und mit Kieselgur als Adsorptionsmittel gefüllt. In den Abscheidebehältern 5a und 5b herrschen die gleichen Druck- und Temperaturbedingungen wie in den Extraktionsbehältern 1-4. Die im Behälter 5a befindlichen zeolithischen Molekularsiebe haben eine innere Oberfläche von ca. 800 m²/g, die im Behälter 5b befindlichen zeolithischen Molekularsiebe haben eine innere Oberfläche von ca. 1200 m²/g.

Durch die bevorzugte - jedoch nicht unbedingt erforderliche - Füllung der Behälter 5a und 5b mit Molekularsieben werden aus dem mit Extrakt beladenen CO₂ Alkaloide, Flavonoide und Chlorophylle noch weiter abgetrennt. Dieses derart gereinigte CO₂-Extraktionsgemisch verläßt den Kopf des Behälters 5b über die Leitung 7, das Druckregelventil 8, wobei der Extraktionsdruck auf unter 75 bar, im Beispielsfalle auf ca. 60 bar, reduziert wird. Das CO₂-Extraktgemisch erreicht dann den Wärmetauscher 9, wo es auf eine für CO₂ überkritische Temperatur, vorzugsweise auf 45°C, erwärmt wird.

Unter diesen Druck- und Temperaturbedingungen erfolgt im Abscheidebehälter 10 die Abtrennung desjenigen Extraktanteiles, welcher im wesentlichen noch unerwünschte Monoterpene und Sesquiterpene enthält. Das aus CO₂ und im wesentlichen aus Δ^9 -THC und Cannabidiol sowie deren Carbonsäuren bestehende Extraktgemisch verläßt den Abscheidebehälter 10, über die Leitung 11, das Druckregelventil 12, den Wärmetauscher 13 und wird schließlich in den Abscheidebehälter 14 geleitet.

Durch das Druckregelventil 12 wird der Abscheidedruck im Behälter 14 auf für CO₂ unterkritische Druckbedingungen, im Beispielsfalle 50 bar, eingestellt. Die Abscheidetemperatur im Behälter 14 wird durch Wärmetauscher 13 auf eine für CO₂ unterkritische Temperatur, im Beispielsfalle ca. 20°C, geregelt. Unter diesen Bedingungen wird im Abscheidebehälter 14 das reine CO₂ von dem mit Δ^9 -THC und Cannabidiol sowie deren Carbonsäuren angereicherten Primär-Extrakt abgetrennt.

Das reine CO₂ wird über die Leitung 15 zum Verflüssiger 17 geführt, der mit einer Kühlschlange 16 ausgestattet ist. Von hier wird das flüssige CO₂ über die Druckerhöhungspumpe 18 dem Wärmeaustauscher 19 zugeführt und steht für den nächsten Extraktionszyklus bereit.

Zum Öffnen der Extraktionsbehälter, also zum Füllen und Entleeren der Behälter mit dem Startmaterial, wird das CO₂ entweder direkt über die Leitung 21 abgeblasen oder über die Leitung 20 der Recyclinganlage 22 zugeführt, die dann das flüssige CO₂ in den CO₂-Vorratsbehälter 23 pumpt.

Fig. 2 zeigt eine schematische Darstellung einer CO₂ Extraktionsanlage zur Herstellung eines Sekundärextraktes, der stark angereichert ist an Δ^8 -THC und Δ^9 -THC.

Zur Umsetzung, insbesondere Decarboxylierung, der im Primärextrakt enthaltenen Cannabinoid-Carbonsäuren zu Δ^8 -THC und CBD wird der Primärextrakt im Beispielsfalle ca. 2 h bei 80°C behandelt.

Eine Mischung aus decarboxyliertem Primärextrakt, wasserbindendem Mittel und Katalysator wird in den Extraktionsbehälter 200 eingebracht. CO₂ mit einer Temperatur von 70°C und einem Druck von 300 bar kommt mit dem zu extrahierenden Material in Kontakt und extrahiert die erwünschten Inhaltsstoffe.

Am oberen Ende des Extraktionsbehälters 200 verläßt nach dem Ringschluss der stark an Δ^8 -THC und Δ^9 -THC angereicherte Sekundärextrakt über die Leitung 202 den Behälter 200 und gelangt über das Regelventil 203, wobei der Druck auf 60 bar bzw. 55 bar reduziert wird, und Wärmetauscher 204, wobei die Temperatur 30°C

bzw. 25°C beträgt, in den Abscheidebehälter 205. Über das Ventil 206 kann der so erhaltene Sekundärextrakt, enthaltend geringe Mengen CBD und stark angereichertes Δ^8 -THC und Δ^9 -THC, aus dem Abscheidebehälter 205 entnommen werden.

Das reine CO₂ wird über die Leitung 207 zum Verflüssiger 208 geführt, der mit einer Kühlschlange 209 ausgestattet ist. Von hier wird das flüssige CO₂ über die Druckerhöhungspumpe 210 dem Wärmeaustauscher 211 zugeführt und steht für den nächsten Extraktionszyklus bereit.

Figur 3 zeigt eine schematische Darstellung einer CO₂ Extraktionsanlage zur Trennung eines Primär- und/oder Sekundärextraktes CBD gegebenenfalls Δ^8 -THC und Δ^9 -THC in einer Hochdruck-Kolonne.

Über die Extraktionskolonne 300, in der ein Extraktionsdruck von 180 bar und eine Temperatur von 55°C herrschen, bestehend aus Bodensegment 301a, Reinigungssegment 301b (gefüllt mit Kieselgel) und Kopfsegment 301c, gelangt das in CO₂ gelöste Extraktgemisch über die Rohrleitung 302, das Regelventil 303 und den Wärmetauscher 304 in den Abscheidebehälter 305, wo vorzugsweise ein Druck von 70 bar und eine Temperatur von 50°C herrschen sollen. Hier erfolgt die Gewinnung von CBD.

Über Rohrleitung 307, Regelventil 308 und Wärmetauscher 309 gelangt das Extraktionsgemisch in den zweiten Abscheidebehälter 310, wobei vorzugsweise ein Druck von 60 bar und eine Temperatur von 30°C herrschen sollen. Hier erfolgt die Abtrennung von Δ^8 -THC. Über Ventil 311 kann das erhaltene Δ^8 -THC entnommen werden.

Das noch in CO₂ gelöste Δ^9 -THC wird über Rohrleitung 312, Regelventil 313 und Wärmetauscher 314 in den Abscheidebehälter 315 überführt. Dort wird es unter einem Druck von vorzugsweise 55 bar und einer Temperatur von vorzugsweise 25°C abgeschieden. Über Ventil 316 kann das erhaltene Δ^9 -THC entnommen werden.

Das reine CO₂ wird über die Leitung 317 zum Verflüssiger 318 geführt, der mit einer Kühlschlange 319 ausgestattet ist. Von hier wird das flüssige CO₂ über die Druckerhöhungspumpe 320 dem Wärmetauscher 321 zugeführt und steht für den nächsten Extraktionszyklus bereit.

Änderungen in den beschriebenen Anlagensystemen sind durchaus möglich, ohne daß dadurch der Umfang der Erfindung eingeschränkt würde.

Als Industriehanf vom Fäsertyp kommt im vorliegenden Beispielsfall die französische Cannabis sativa-Sorte Fedora 19 zum Einsatz. Die Rohdroge hat einen mittleren Gehalt von ca. 0,25% Δ^9 -THC und 1,54% CBD.

Als Ergebnis wird ein Primärextrakt erhalten, der die in Tabelle 1 angegebenen Eigenschaften aufweist.

Tabelle 1

Primärextrakte aus Industriehanf mit unterschiedlichen Lösungsmitteln

Gemessene Substanz	EtOH-Primärextrakt	Hexan-Primärextrakt* gemäß WO00/25127	Erfindungsge- mäßiger CO ₂ - Primärextrakt
Chlorophyll	3,00 %	2,85 %	0,010 %
CBD	14,50 %	12,40 %	58,000 %
Δ^9 -THC	2,30 %	2,30 %	9,500 %
Δ^8 -THC	0,00 %	0,00 %	0,000 %
CBN	0,50 %	0,50 %	0,100 %
Flavonoidglykoside	12,50 %	8,50 %	0,150 %
Alkaloide: Cannabisativin	0,20 %	0,35 %	0,001 %
Monoterpene:			
α -Pinen	0,02 %	0,03 %	0,001 %
β -Pinen	0,01 %	0,02 %	0,001 %
Myrcen	0,02 %	0,02 %	0,001 %
Sesquiterpene:			
Caryophyllen	0,53 %	0,45 %	0,020 %
β -Humulen	0,18 %	0,22 %	0,008 %
α -Selinene	0,10 %	0,15 %	0,004 %

* Diese Spalte betrifft einen Vergleichsversuch der CO₂-Extrakte gemäß der vorliegenden Erfindung mit den Hexanextrakten des Standes der Technik der eingangs diskutierten WO00/25127. Ein Industriehanf mit folgenden Rohdrogendaten: Wassergehalt: 11,2 Gew.-%; Δ^9 -THC 0,25 Gew.-%; und CBD: 1,54% wurde mit Hexan

gemäß WO00/25127 extrahiert. Hierzu wurden 100 g luftgetrockneter, pulverisierter Industriehanf 24 Stunden lang in 4 l Hexan nach dem Soxhlet-Verfahren extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgezogen und der erhaltene Extrakt auf die in Tabelle 1 angegebenen Parameter hin analysiert.

Vergleicht man die in Tabelle 1 gezeigten Daten des CO₂-Primärextraktes gemäß der vorliegenden Erfindung mit dem Hexanextrakt gemäß der WO00/25127 und dem Ethanolextrakt, so fällt zunächst die relative gute Übereinstimmung der mittels der organischen Lösungsmittel gewonnenen Primärextrakte auf.

Ferner ergibt sich im Vergleich zum CO₂-Primärextrakt der vorliegenden Erfindung ein nachteilig hoher Chlorophyllgehalt von 3,00 % für den Hexanextrakt und von 2,85% für den Ethanolextrakt. Für den erfindungsgemäßen Extrakt liegt der Chlorophyllgehalt somit um einen Faktor von fast 300 niedriger als bei den Extrakten des Standes der Technik.

Ein niedriger Chlorophyllgehalt ist besonders vorteilhaft, weil Chlorophyll unter bestimmten Voraussetzungen, z.B. falls für die Verkapselung des Extraktes im Rahmen der galenischen Formulierung eine Weichgelatine verwendet wird, Quervernetzungen auftreten können, die die Freisetzung der im Extrakt enthaltenen Wirkstoffe verhindern können.

Der erwünschte CBD-Gehalt ist im erfindungsgemäßen CO₂-Extrakt um einen Faktor 4 bis 5 und der Δ^9 -THC - Gehalt ebenfalls um einen Faktor >4 gegenüber den Lösungsmittelextrakten des Standes der Technik erhöht.

Betrachtet man den Gesamtcannabinoidgehalt, im wesentlichen zusammengesetzt aus CBD, Δ^9 -THC und CBN, so ergibt sich, daß

bereits der erfindungsgemäße CO₂-Primärextrakt zu über zwei Dritteln aus diesen Bestandteilen besteht, während die Extrakte des Standes der Technik nur einen Gesamtcannabinoidgehalt von ca. 15 bis 17 % enthalten.

Darüber hinaus fallen die im Vergleich zu dem erfindungsgemäßen Extrakt stark erhöhten (über 80fach) Flavonoidglykosidgehalte des Ethanol- und des Hexanextraktes auf.

Die gefundenen Terpen- und Alkaloidmengen sind ebenfalls im Vergleich zu den erfindungsgemäßen Extrakten stark erhöht:

Die in Tabelle 1 aufgelisteten unerwünschten Monoterpengehalte liegen um einen Faktor 10-30 höher in den beiden mit Ethanol und Hexan erhaltenen Primärextrakten als im CO₂-Primärextrakt und der Sesquiterpengehalt liegt um einen Faktor 20 bis 40 höher als bei den erfindungsgemäßen CO₂-Extrakten.

Ferner sei noch bemerkt, daß die durch lipophile Lösungsmittel gewonnenen Primärextrakte die in diesen Lösungsmitteln leicht löslichen Alkaloide, wie beispielsweise das stark cytotoxische Cannabissativin, enthalten. Diese Alkaloidverunreinigung kann durchaus auch noch in einem gemäß der WO00/25127 aus dem dort beschriebenen Primärextrakt nach weiteren Reinigungs- und Anreicherungs-schritten gemäß WO00/25127 hergestellten Extrakt, der einen 98%-igen Gehalt an Δ^9 -THC aufweisen soll, vorkommen.

Im Gegensatz hierzu enthalten bereits die erfindungsgemäßen Primärextrakte ohne weitere Reinigungsschritte - wie in Tabelle 1 gezeigt - praktisch kein Cannabissativin mehr.

So enthält der Ethanolextrakt ca. 200 mal mehr toxische Alkaloide, insbesondere das stark cytotoxische Cannabissativin, und der Hexanextrakt gemäß WO00/25127 sogar ca. 350 mal mehr als der erfindungsgemäße CO₂-Primärextrakt.

Somit sind die CO₂-Extrakte gemäß der vorliegenden Erfindung sowohl den Hexanextrakten gemäß WO00/25127 als auch den üblichen Ethanolextrakten aufgrund ihrer hohen Cannabinoidgehalte und weitgehender Freiheit von Alakloiden, Flavonoidglykosiden, Mono- und Sesquiterpenen. überlegen.

Besonders vorteilhaft ist die Tatsache, daß die vorliegende Erfindung von einem Hanf mit einem THC-Vorkommen nahe Null ausgeht, was in der WO00/25127 ja bereits nicht der Fall ist, sondern diese Druckschrift geht von höheren THC-Konzentrationen in der Rohdroge aus, weil dort Drogenhanf und nicht Industriehanf extrahiert wird.

Somit ist es schon deshalb überraschend, daß aus leicht verfügbarem Industriehanf überhaupt THC und Cannabinoide mittels CO₂-Extraktion in technisch verwertbarer Menge angereichert werden können.

Tabelle 2 zeigt die Inhaltsstoffe eines Sekundärextraktes nach erfolgter Annelierung.

Tabelle 2

Sekundärextrakt nach erfolgtem Ringschluß (Fig. 2)

Gemessene Substanz	CO ₂ -Sekundärextrakt
	P ₁ = 300 bar T ₁ = 70°C P ₂ = 55 bar T ₂ = 25°C
Chlorophyll	0,01 %
CBD	1,5 %
Δ^9 -THC	41,2 %
Δ^8 -THC	24,3 %
CBN	0,1 %

Tabelle 3 zeigt die Inhaltsstoffe eines durch Hochdruckkolonne aufgereinigten Primärextraktes gemäß Figur 3.

Tabelle 3

Gereinigter Primärextrakt nach chemischer Reinigung in einer
Hochdruck-Kolonne (Fig. 3)

Gemessene Substanz	Gereinigter Primärextrakt		
	$P_1 = 180 \text{ bar}$ $T_1 = 55^\circ\text{C}$ $P_2 = 70 \text{ bar}$ (Abscheidebehälter Nr. 5) $T_2 = 50^\circ$ $P_3 = 60 \text{ bar}$ (Abscheidebehälter Nr. 10) $T_3 = 30^\circ\text{C}$ $P_4 = 55 \text{ bar}$ (Abscheidebehälter Nr. 15) $T_4 = 25^\circ\text{C}$		
	Abscheider Nr. 5	Abscheider Nr. 10	Abscheider Nr. 15
Chlorophyll	0,01%	0,01%	0,01%
CBD	85,0%	0,0%	1,5%
Δ^9 -THC	2,0%	0,0%	87,0%
Δ^8 -THC	0,0%	0,0%	0,0%
CBN	0,1%	0,1%	0,1%

Tabelle 4 zeigt die Inhaltsstoffe eines Sekundärextraktes, der in einer Hochdruckkolonne gereinigt wurde.

Tabelle 4

Gereinigter Sekundärextrakt nach der Reinigung in einer Hochdruckkolonne (Fig. 3)

Gemessene Substanz	Gereinigter Sekundärextrakt		
	$P_1 = 180 \text{ bar}$ $T_1 = 55^\circ\text{C}$ $P_2 = 70 \text{ bar}$ (Abscheidebehälter Nr. 5) $T_2 = 50^\circ\text{C}$ $P_3 = 60 \text{ bar}$ (Abscheidebehälter Nr. 10) $T_3 = 30^\circ\text{C}$ $P_4 = 55 \text{ bar}$ (Abscheidebehälter Nr. 15) $T_4 = 25^\circ\text{C}$		
	Abscheider Nr. 5	Abscheider Nr. 10	Abscheider Nr. 15
Chlorophyll	0,01%	0,01%	0,01%
CBD	90,0%	0,1%	0,3%
Δ^9 -THC	0,5%	1,0%	96,0%
Δ^8 -THC	0,2%	85,0%	1,5%
CBN	0,1%	0,1%	0,1%

Selbstverständlich kann grundsätzlich auch ein Drogenhanf zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens verwendet werden.

Der vorgenannte Primärextrakt wird wie in Figur 2 und Figur 3 beschrieben weiterbehandelt und eignet sich als Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes für die eingangs beschriebenen Indikationen.

Als Applikationsarten sind Inhalation, orale, parenterale sowie die enterale Applikation geeignet.

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol und gegebenenfalls deren Carbonsäuren enthaltenden Extraktes aus Cannabis-Pflanzenmaterial, wobei man das getrocknete Pflanzenmaterial zerkleinert;

dadurch gekennzeichnet, daß

man das Pflanzenmaterial mittels CO₂ unter überkritischen Druck- und Temperaturbedingungen bei einer Temperatur im Bereich von ca. 31°C bis 80°C und bei einem Druck im Bereich von ca. 75 bar bis 500 bar extrahiert oder

im unterkritischen Bereich bei einer Temperatur von ca. 20°C bis 30°C und einem überkritischen Druck von ca. 100 bar bis 350 bar extrahiert; oder

unter unterkritischen Druck- und Temperaturbedingungen extrahiert; und

den erhaltenen Primärextrakt unter unterkritischen Bedingungen oder unter bezüglich Druck unterkritischen und bezüglich Temperatur überkritischen Bedingungen abscheidet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man, als Cannabis-Pflanzenmaterial ein solches aus *Cannabis sativa* L., insbesondere Hanf vom Fasertyp und/oder Hanf vom Drogentyp, einsetzt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man dem CO₂ ein Schleppmittel zusetzt, welches ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus:
Propan, Butan, Ethanol, und Wasser.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß im überkritischen Bereich eine Temperatur von ca. 45 °C bis ca. 65 °C und ein Druck von ca. 100 bar bis 350 bar, vorzugsweise eine Temperatur von ca. 60 °C und ein Druck von ca. 250 bar, verwendet wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man auf dem zu extrahierenden Material stromabwärts in Bezug auf den CO₂-Fluß eine Adsorptionsmittelschicht anordnet.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Adsorptionsmittel ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus: Kieselgel, Kieselgur, Bentoniten, Bleicherde, Aktivkohle, insbesondere Magnesiumoxid und Aluminiumoxid, sowie deren Mischungen.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Extraktion wenigstens einmal wiederholt wird, wobei die Extraktion vorzugsweise mit Kieselgur und/oder einem anderen Adsorptionsmittel wiederholt wird.
8. Primärextrakt aus Cannabis-Pflanzenmaterial, enthaltend Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol und gegebenenfalls deren Carbonsäuren, dadurch gekennzeichnet, daß
- er nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 erhältlich ist; und
- daß er wenigstens verminderte Anteile an Monoterpen- und Sesquiterpenkohlenwasserstoffen, Alkaloiden, Flavonoiden und Chlorophyllen enthält.
9. Primärextrakt nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß Tetrahydrocannabinol wenigstens Δ^9 -Tetrahydrocannabinol und/oder Δ^8 -Tetrahydrocannabinol und/oder deren Carbonsäuren umfaßt.
10. Primärextrakt nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß Tetrahydrocannabinol und/oder dessen Carbonsäuren der Hauptbestandteil ist, wenn

ein Hanf vom Drogentyp als Startmaterial verwendet wird.

11. Primärextrakt nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß Cannabidiol und/oder dessen Carbonsäuren der Hauptbestandteil ist, wenn ein Hanf vom Fasertyp als Startmaterial verwendet wird.

12. Primärextrakt nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß er in Ethanol gelöst wird, von darin nicht löslichen Wachsen abgetrennt wird und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck wieder entfernt wird.

13. Verfahren zur Herstellung von Tetrahydrocannabinol aus dem Primärextrakt gemäß einem der Ansprüche 8 bis 12,

dadurch gekennzeichnet, daß

man in dem Primärextrakt Cannabidiolsäure und Tetrahydrocannabinolsäure zu Cannabidiol und Tetrahydrocannabinol durch Temperaturerhöhung decarboxyliert;

man den decarboxylierten Primärextrakt in dem verwendeten CO₂-Extraktionsmittel löst und in diesem Zustand durch einen mit einem Katalysator zur Ringkondensation von Cannabidiol zu

Tetrahydrocannabinol und einem wasserbindenden Mittel beschicktem Hochdruckbehälter behandelt, wobei Cannabidiol zu Tetrahydrocannabinol umgesetzt wird; und

man das Tetrahydrocannabinol-angereicherte Produkt bei für CO₂ unterkritischen Druck- und Temperaturbedingungen abscheidet.

14. Verfahren zur Herstellung von Cannabidiol aus dem Primärextrakt gemäß einem der Ansprüche 8 bis 12,

dadurch gekennzeichnet, daß

man in dem Primärextrakt Cannabidiolsäure und Tetrahydrocannabinolsäure zu Cannabidiol und Tetrahydrocannabinol durch Temperaturerhöhung decarboxyliert; und

anschließend das Cannabidiol über eine Säulenchromatographie auf Kieselgel oder präparative Hochdruckflüssigchromatographie abtrennt.

1/3

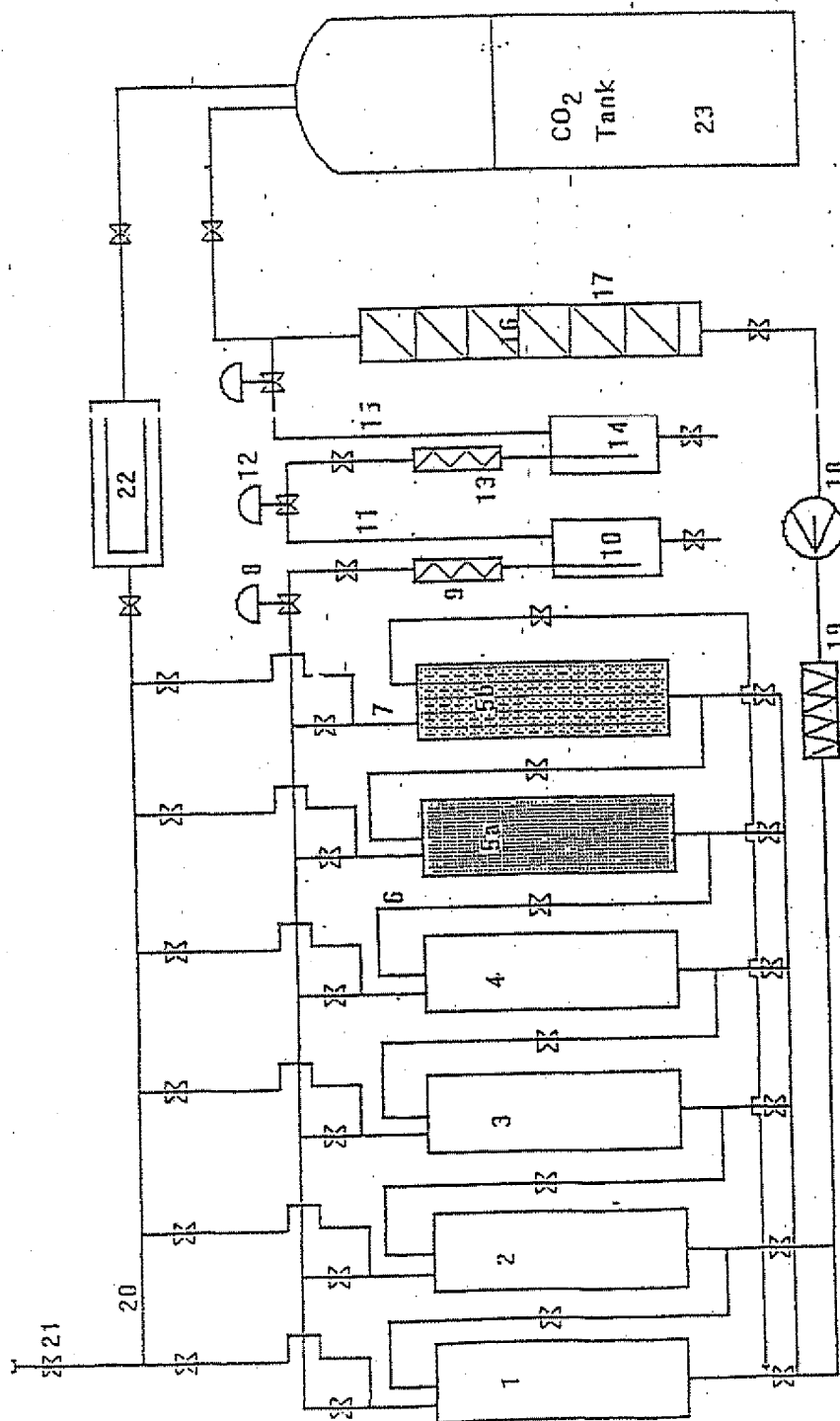
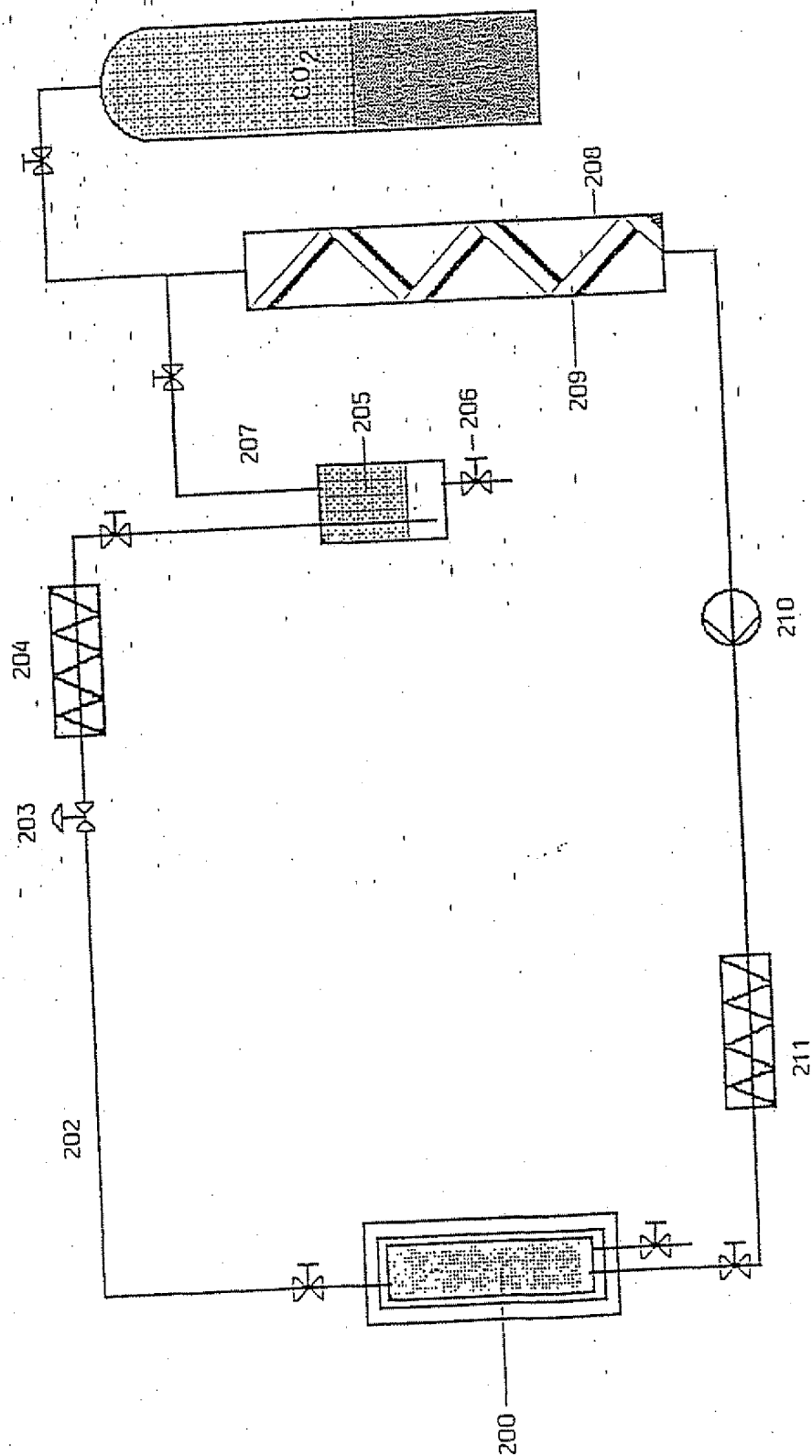


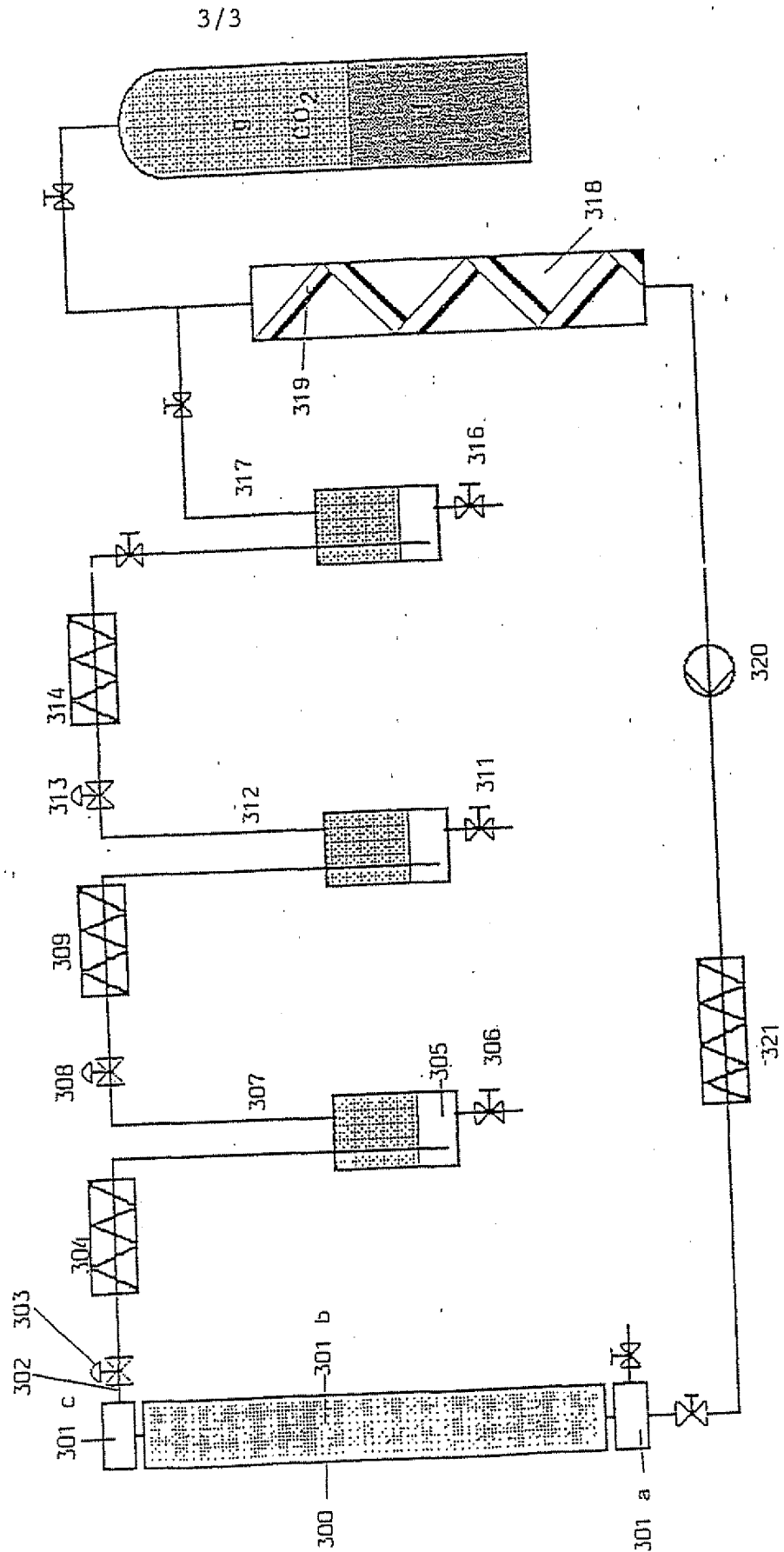
Figure 1

ERSATZBLATT (REGEL 26)

2/3



Figur 2



Figur 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intern. Application No
 PCT/ 01/11967

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/35 C07D311/80

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 25127 A (UNIV MISSISSIPPI) 4 May 2000 (2000-05-04) cited in the application the whole document	1-14
A	DE 198 00 330 A (MUELLER EXTRACT COMPANY GMBH &) 8 July 1999 (1999-07-08) cited in the application the whole document	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 February 2002

Date of mailing of the international search report

07/02/2002

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fritz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/L 01/11967

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0025127	A	04-05-2000	AU 1234800 A	15-05-2000
			EP 1133688 A1	19-09-2001
			WO 0025127 A1	04-05-2000
DE 19800330	A	08-07-1999	DE 19800330 A1	08-07-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interi des Aktenzeichen

PC1, er 01/11967

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/35 C07D311/80

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 25127 A (UNIV MISSISSIPPI) 4. Mai 2000 (2000-05-04) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-14
A	DE 198 00 330 A (MUELLER EXTRACT COMPANY GMBH &) 8. Juli 1999 (1999-07-08) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-14

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. Februar 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

07/02/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fritz, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11967

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0025127	A	04-05-2000	AU	1234800 A	15-05-2000
			EP	1133688 A1	19-09-2001
			WO	0025127 A1	04-05-2000
DE 19800330	A	08-07-1999	DE	19800330 A1	08-07-1999

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)